UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej
Kierownik: dr hab. n. farm. Witold Musiał, prof. nadzw.

Wrocław, dn. 5 września 2018 r.

Ocena pracy doktorskiej mgr Barbary Mikolaszek - asystenta w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

pt. „Rozwój technologii i metod analizy plastrów przezskórnych z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi"

przygotowanej pod opieką promotorską prof. dr hab. n. farm. Małgorzaty Sznitowskiej

Wprowadzenie

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska p. mgr Barbary Mikolaszek, pt.: „Rozwój technologii i metod analizy plastrów przezskórnych z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi", wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod opieką promotorską p. prof. dr hab. Małgorzaty Sznitowskiej stanowi zwarte 175 stronicowe dzieło, posiadające typowe rozdziały charakterystyczne dla tego typu prac. Druk zawiera odpowiednio: wstęp prezentujący tło badań, cel prac badawczych, zastosowane metody, zestawienie wyników, dyskusję wyników prac badawczych, oraz krótko sformułowane wnioski. Ponadto zwraca uwagę obiecujące motto pracy, zawarte w słynnych wypowiedziach Wolfganga Goethego i William Thomsona. Autorka zamieszcza także informacje o źródłach finansowania pracy, o współpracy krajowej i międzynarodowej

DWF-0HL wpł. 17.08.18r.

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl

wynikającej z prowadzonego projektu, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów bazujących w sporej części na piśmiennictwie angielskojęzycznym, załączniki w formie tabel dodatkowo ilustrujących przebieg badań, bibliografię, spisy tabel i rycin. Ważnym elementem pracy jest zestawienie publikacji i komunikatów zjazdowych potwierdzające kompetencje Kandydatki w obszarze badań obejmujących technologię postaci leku wraz z jej szczegółowymi aspektami fizykochemicznymi. Pracę zamykają obszerne podziękowania znakomicie przybliżające sylwetkę Autorki, w czasach postępującej anonimizacji jednostki ludzkiej, gdy recenzent ma ograniczony dostęp do środowiskowych danych osobowych.

Podjęta tematyka badawcza jest ze wszech miar uzasadniona – przezskórne podawanie leków stanowi jedno z największych zagadnień współczesnej farmacji naukowej. Ze względu na dużą barierowość skóry, należy się liczyć z rozwojem nowych technik podania przezskórnego oraz z rozwojem tej dziedziny badań. Należy pamiętać, że praktycznie rzecz biorąc, ilość zarejestrowanych preparatów do terapii przezskórnej jest ograniczona i chyba nadal świat naukowy oczekuje na pewien przełom w wykorzystaniu tej drogi podania substancji leczniczych. Wstęp do tych działań został już dokonany, m.in. przez prace farmaceutów-naukowców z Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, jednak mimo zaproponowania dróg transportu przez skórę, nadal trwają prace nad efektywnym podaniem leków tą drogą. Kandydatka wpisała się w bardzo ważny w skali światowej nurt poszukiwań efektywnych preparatów do terapii przezskórnej. Być może wiedza ta znajdzie wkrótce praktyczne zastosowanie w liczącym się przemyśle farmaceutycznym, obecnym na naszym Wybrzeżu.

Ocena pracy badawczej

Treść wstępu i cel prac badawczych

W skondensowanym i bogatym w fakty wprowadzeniu Autorka prezentuje rzeczowy krajobraz badań nad preparatami leczniczymi w postaci plastra, w kontekście struktury skóry jako warstwy barierowej ludzkiego organizmu. W szczegółach opisuje przebadane przez innych autorów możliwości wykorzystania NLPZ w plastrach leczniczych, uwzględnia technologię tej postaci leku i stosowane w niej substancje pomocnicze. We wstępie Autorka zarysowała także możliwości badań plastrów leczniczych z naciskiem na metody badania kinetyki uwalniania. W rozdziale tym zabrakło mi informacji o metodach badawczych wychodzących poza specyfikę badań „in vitro". Badania „in vitro" są całkowicie uzasadnione z punktu widzenia farmaceuty – technologa, bardzo interesujące w aspekcie badawczym, jednak niewystarczające dla nakreślenia pełnego tła zjawisk zachodzących na granicy dwóch faz: układ żywy (skóra) i preparat leczniczy (system fizykochemiczny). Stąd Kandydatka powinna krótko, lecz nieco szerzej niż w obecnej formie, zasygnalizować we wstępie do pracy zagadnienia fizjologiczne, immunologiczne i mikrobiologiczne.

Tematem pracy badawczej jest „Rozwój technologii i metod analizy plastrów przezskórnych z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi" i jest on zgodny z celem zakreślonym przez Autorkę. Kandydatka wspomina o opracowaniu platformy technologicznej do otrzymywania postaci leku o pożądanych właściwościach aplikacyjnych, jednak od strony 27 przedstawia te zamierzenia w czasie przyszłym, co sugeruje że wyniki pracy są jakby początkiem rozwoju pewnej ścieżki technologicznej i w ten sposób utrzymuje czytelnika w napięciu i niepewności co do rzeczywistych efektów prac badawczych.

Zastosowane metody badawcze

Autorka dobrała bardzo szeroki zakres metod badawczych, który można podzielić na trzy główne sekcje, odnoszące się odpowiednio do: (1) substancji leczniczych wprowadzanych do plastrów,

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl

(2) oddziaływań tych substancji z substancjami stanowiącymi składniki opracowywanej postaci leku, (3) postaci leku rozwijanej w omawianym projekcie. Metody zostały opisane szczegółowo i bardzo pozytywnie świadczą o gamie zainteresowań i umiejętności analitycznych Kandydatki, oraz o jej umiejętności doboru właściwych metod do postawionego problemu badawczego.

Wielkość i kształt cząstek API, przygotowanych do wprowadzenia do matryc polimerowych, Kandydatka scharakteryzowała prawidłowo za pomocą metod farmakopealnych, w badaniach polimorfizmu indometacyny i diklofenaku sodowego wykorzystała technikę DSC, a do wyznaczenia bardzo ważnego parametru rozpuszczalności tych substancji leczniczych w układach polimerowych zastosowała metodę półilościową. Dla celów badań kinetycznych w zakresie uwalniania substancji leczniczych zaproponowała Autorka dwie metody: tradycyjną metodę spektrofotometryczną przy długościach fali 318 i 274 nm, odpowiednio dla indometacyny i diklofenaku sodowego, oraz bardziej wymagającą technologicznie metodę HPLC; tutaj należałoby raczej podać liczbę punktów pomiarowych przy wykonywaniu krzywej wzorcowej, aczkolwiek wysoki współczynnik R^2 wskazuje na wystarczającą liniową zależność pomiędzy stężeniem i powierzchnią piku.

Interesujące jest, z punktu widzenia farmaceuty - technologa postaci leku, zaproponowanie trzech sposobów podejścia do wytwarzania plastrów przezskórnych. Autorka konsekwentnie przeanalizowała właściwości mieszanin polimerów z API wykorzystując parametry: (1) lepkości, (2) twardości, (3) spoistości, oraz (4) krystalizację w badanych układach, a także ich (5) przezierność.

Zamieszczony na stronie 52 sposób oszacowania ilości rozpuszczonej substancji leczniczej w matrycy, wspomagany badaniem rozpuszczalności w określonym rozpuszczalniku – strona 36, pkt. 3.2.4, jest wartościowy, aczkolwiek ze względu na złożony charakter rozwijanej kompozycji farmaceutycznej warto by odnieść się do wyników badań kinetycznych i w ten sposób potwierdzić szacunki, np. przez próbę ekstrapolacji odcinków prostych dla wybranych modeli kinetycznych uwalniania – być może Autorka podejmie tę próbę w kolejnej publikacji naukowej.

Szczegółowy schemat wytwarzania plastrów typu DiM oraz DiA, podany na stronie 55 i 58 pracy doktorskiej jest niemal kompletnym podsumowaniem prac technologicznych i mógłby służyć jako podstawa do opracowania SOP (ryciny 17 i 18). Dla wytworzonych plastrów Kandydatka zaproponowała odpowiedni zespół metod analitycznych, pozwalający na wyselekcjonowanie układów fizycznych, które mogą być zaprezentowane jako kandydaci do dalszych badań biologicznych, klinicznych, aplikacyjnych potwierdzających odpowiednie właściwości lecznicze. Na pochwałę zasługuje próba zastosowania seryjnego metody indukcji magnetycznej w badaniach grubości plastrów, potwierdzana metodą mikroskopową dla wybranych preparatów. Ponadto przebadano barwę i gęstość matryc. W badaniu jednolitości zawartości substancji czynnych proponowałbym podanie informacji lub wykresu, który był podstawą ustalenia czasu ekstrakcji API z preparatu.

Badania mikroskopowe nowych preparatów leczniczych stanowią ważny i często niedoceniany aspekt prac rozwojowych nad nowymi postaciami leku. Obecne metody mikroskopowe wspomagane techniką informatyczną wychodzą daleko poza horyzont standardowych metod optycznych i Autorka odważnie z nich skorzystała analizując obrazy fluorescencyjne metodą „in depth", wykorzystując dyspersję promieniowania rentgenowskiego (EDS) w mikroskopie elektronowym (SEM) oraz mikroskopię siła atomowych (AFM). Badania adhezji prowadzono in vitro i in vivo za pomocą standardowych urządzeń, wykorzystywanych m.in. w ocenie właściwości aplikacyjnych produktów o zastosowaniach medycznych i niemedycznych. Kluczowe metody badawcze dotyczące dynamiki układu farmaceutycznego Kandydatka podała w rozdziałach 3.9 – pęcznienie, erozja, szybkość

przenikania wody i 3.10 – szybkość uwalniania. Wydaje mi się, że pojęcie „właściwości dyfuzyjne" rozciąga się w sensie fizyko-chemicznym, ogólnonaukowym, także na kinetykę uwalniania API z postaci leku, a więc albo należało lepiej odróżnić oba badania od siebie, albo połączyć te rozdziały. Autorka zaproponowała także metody badawcze dla oceny trwałości wytworzonych preparatów, co stawia wysoko tę pracę badawczą w rankingu aplikacyjnym, ze względu na wykazanie możliwości praktycznego zastosowania tych preparatów. Chciałbym podkreślić, że Kandydatka poszukiwała jak najnowszych metod badawczych nie tylko w projektowej części cyklu rozwojowego produktu. Przykładem tego działania jest zastosowanie nowoczesnej techniki konfokalnej mikroskopii Ramana w celu wykazania rozmieszczenia indometacyny w plastrach bezpośrednio p sporządzeniu i po okresie ich przechowywania.

Treść wyników

Forma prezentacji wyników jest prawidłowa, a ich opis potwierdza wiarygodność przeprowadzonych badań oraz ich użyteczność dla celów aplikacyjnych. Liczne wykresy i ryciny pozwalają z łatwością zorientować się w przebiegu prac i w znaczeniu wyników dla rozwoju postaci leku opracowywanej przez Autorkę.

(a) Badania proszków API

Autorka szczegółowo przebadała rozmiary i kształt wstępnie wytypowanych proszków substancji leczniczych, tj. diklofenaku sodowego, ibuprofenu, indometacyny, ketoprofenu, lizynianu ibuprofenu, naproksenu i naproksenu sodowego. Przedstawione w tabeli 26 (z drobnym błędem edytorskim) wyniki przemian energetycznych pozwoliły Autorce zidentyfikować zastosowaną formę indometacyny jako odmianę gamma, ponadto Autorka udowodniła, że prace technologiczne nad proszkami indometacyny i diklofenaku sodowego nie wpływają na przemiany polimorficzne. Zgodnie z dostępną literaturą istnieją wątpliwości co do uzyskania informacji o odmianach polimorficznych diklofenaku sodowego z zastosowaniem metody DSC i należało o tym wspomnieć (Chem. Pharm. Bull. 49, (10) 1245—1250 (2001), 1245). W części dotyczącej otrzymywania polimerów silikonowych i poliakrylanowych zgrabniejsze byłoby stwierdzenie „wpływ czasu mieszania reagentów" lub „wpływ czasu mieszania substratów" zamiast „wpływ czasu mieszania polimerów" na proces polimeryzacji – podpis pod ryciną 30 na str. 80. Zabrakło również recenzentowi kilku słów i wzorów dotyczących biegu syntezy, bowiem nie da się uniknąć pytania o wpływ obecności monomerów i katalizatorów reakcji na wyniki prowadzonych badań. Słusznie Autorka wzmiankuje na stronie 80 obserwację o znacznym napowietrzeniu próbki, jednak w dalszych częściach nie odnosi się w pracy do ewentualnego, potencjalnego wpływu tlenu atmosferycznego na jakość procesu polimeryzacji, a także wzrostów temperatury. Sądzę, że temat ten został w podstawowym zakresie, w odniesieniu do mas reagentów opracowany przez producentów mas polimeryzujących, jednak mógłby być dalej rozwijany.

(b) Otrzymywanie filmów polimerowych

Autorka przedstawiła w szczegółach wpływ metod produkcji w skali laboratoryjnej, oraz parametru lepkości mieszanin reakcyjnych na grubość otrzymywanych warstw polimerowych z poszczególnymi dodatkami. Uwagę zwraca duża grubość warstwy otrzymanej w obecności mirystynianu izopropylu oraz w przypadku indometacyny, oraz w obecności oleju silikonowego o lepkości kinematycznej 350 cst – rycina 31 na str. 83.

(c) Problemy kompatybilności składników - preparaty na bazie silikonów

Na stronie 85 Kandydatka utożsamia twardość elastomerów ze stopniem ich polimeryzacji, co wymagałoby krótkiego doprecyzowania w tekście. Rozdział dotyczący twardości jest bardzo bogaty i pozwolił Kandydatce wyselekcjonować kompozycje o akceptowalnej twardości i kohezji. Sukcesem zakończyły się wstępne badania w odniesieniu do indometacyny i naproksenu sodowego. Na tych dwóch API Autorka kontynuowała badania z wykorzystaniem elastomerów określonych akronimami Gum i SSA. Kolejny logiczny krok polegał na wyznaczeniu wpływu szeregu substancji pomocniczych na twardość i spoistość otrzymanych produktów; jak wykazała Kandydatka, szczególnie w obecności diklofenaku sodowego wpływ mirystynianu izopropylu i glikolu propylenowego modyfikował twardość otrzymanych produktów z Gum. W przypadku preparatów na bazie elastomeru SSA szczególny wpływ na ich właściwości konsystencji miały olej silikonowy o lepkości kinematycznej 350 cst, oraz glikol poliksyetylenowy 300. Szczegółowa obserwacja mikroskopowa i makroskopowa procesów krystalizacji API pozwoliła Autorce na ustalenie, że preparaty na bazie Gum i SSA z indometacyną i diklofenakiem sodowym mogą być traktowane jako prototypowe. Autorka szczegółowo przebadała wpływ dwóch typów oleju silikonowego na elastyczność oraz na wytrzymałość na rozciąganie otrzymanych preparatów. Udało jej się przy tym ustalić, że obecność indometacyny w niektórych filmach zwiększa ich wytrzymałość, pogarszając równocześnie ich rozciągliwość. Dokładny i żmudny cykl badań z ostateczne umożliwił zakreślenie grup nośników polimerowych, które mogłyby być stosowane w kolejnych etapach badań. Potwierdzeniem wyboru odpowiedniego materiału do dalszych badań była ocena przezierności, prowadzona nie tylko metodą wizualną, ale i za pomocą instrumentalnego pomiaru transmitancji, przy czym słusznie Autorka oceniła, wprawdzie nie wprost, że w preparatach z indometacyną parametr ten może mieć ograniczone zastosowanie. W dodatkowym badaniu Autorka podjęła się oceny zgodności elastomerów matrycowych z elastomerami adhezyjnymi w celu wytworzenia preparatu typu DiM, przy czym założenie to udało się zrealizować w ograniczonym zakresie.

(d) Problemy kompatybilności składników - preparaty na bazie poliakrylanów

W przypadku omawianych produktów na bazie akrylanów Autorka uniknęła zagadnienia wpływu katalizatorów reakcji, jednak na właściwości preparatu z całą pewnością wpływały m.in. plastyfikatory, oraz obecność API. Najwyższą przeziernością, jak stwierdziła Kandydatka, charakteryzowały się filmy na bazie indometacyny, zawierające jako plastyfikator triacetynę, aczkolwiek w przypadku cytrynianu trietylu w niektórych stężeniach Autorka także zaobserwowała znaczny wzrost przezierności.

(e) Problematyka rozpuszczalności API w olejach silikonowych

W kolejnym badaniu preformulacyjnym Autorka oszacowała, zgodnie z przyjętą metodą, możliwość całkowitego rozpuszczenia API w plastrach posługując się opisaną wyżej metodą przybliżoną.

(f) Właściwości plastrów

W pierwszej części tego rozdziału (4.4) Autorka prezentuje przykładowe plastry typu DiA oraz DiM, przy czym opis nie jest konsekwentny (najpierw opisana jest tabela 31, a potem tabela 30), a ponadto nie udało się recenzentowi ustalić wprost w których miejscach tabeli 30 znajdują się plastry poliakrylanowe, oraz co oznacza akronim „E:plastyfikator" – chodziło zapewne o kopolimer oraz plastyfikator stosowany do otrzymania ostatecznego produktu. Autorka szczegółowo zanalizowała barwę i morfologię plastrów, a zdjęcia fluorescencyjne, oraz zdjęcia SEM i AFM pozwalają na zapoznanie się ze szczegółami struktury tych plastrów. Bardzo ważne spostrzeżenie dotyczy

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl

porowatości niektórych wytworzonych materiałów i zostało ujawnione w badaniach SEM, a dotyczy w szczególności materiału Gum z dodatkiem glikolu propylenowego oraz glikolu polioksyetylenowego 300. Równie ciekawe są obserwacje styku warstwy adhezyjnej z matrycą w przypadku różnych materiałów. W biegu prac badawczych okazało się, że wyniki badań siły adhezji i pracy adhezji uwarunkowane są nie tylko składem lub technologią preparatu, ale także i typem końcówki urządzenia pomiarowego. Znaczne wyższe wartości zanotowano w trakcie stosowania sondy cylindrycznej, przy czym w części przypadków wyniki badań za pomocą sondy sferycznej odzwierciedlały zróżnicowanie wyników otrzymanych za pomocą sondy cylindrycznej. Podsumowaniem badań mechanicznych były pomiary siły odrywania plastra od standardowych podłoży, w których okazało się, że jedynie preparaty DiA, mające najmniejszą grubość miały właściwości adhezyjne badane „in vivo" na poziomie zbliżonym do preparatów handlowych. Jak to było do przewidzenia, dodatek do filmu substancji hydrofilowych, a właściwie amfifilowych, takich jak glikol polioksyetylenowy 300 i glikol propylenowy wpływał na wzrost zarówno pęcznienia, jak i erozji matryc silikonowych, przy czym w przypadku zastosowania glikolu polioksyetylenowego 300 Autorka zaobserwowała wyraźną dodatkową wysoką komponentę erozji – rycina 63. Również w badaniu przenikalności filmów dla wody zaobserwowano wyraźny pozytywny wpływ glikolu polioksyetylenowego 300. Kandydatka nie poprzestała na badaniach instrumentalnych, ale postarała się także zobrazować zmiany zachodzące w czasie pęcznienia i erozji, stosując do tego skutecznie elektronową technikę mikroskopową. Nieco bardziej wyrafinowaną techniką, z wykorzystaniem wody trytowej Kandydatka porównała przenikalność wody do różnych matryc silikonowych i skorelowała ją z pęcznieniem tych układów, szczególnie wyraźnie w przypadku dodatku wymienionych wcześniej glikoli (PEG, GP).

(g) Uwalnianie

Badania uwalniania zróżnicowanych API przeprowadzone przez Autorkę są bogate i umożliwiają przeprowadzenie szeregu porównań. Słusznie Kandydatka postąpiła prowadząc uwalnianie dla matryc nieadhezyjnych i dla całych plastrów skomponowanych z matrycy i z warstwy adhezyjnej. Podchodząc w sposób nieco niertodoksyjny do badań uwalniania postanowiła Kandydatka przeprowadzić początkowo badania w temperaturze ok. 32 stopni Celsjusza, by w kolejnym etapie badań przejść jednak do temperatury ok. 37 stopni Celsjusza. Wyniki porównania wypadły na korzyść wyższej temperatury i taka była stosowana w dalszych etapach. Bardzo ciekawie wypadają porównania przebiegów uwalniania diklofenaku sodowego i indometacyny, pomiędzy matrycami, a matrycami z warstwa adhezyjną, oraz informacje nt. wpływu różnych substancji pomocniczych na szybkość uwalniania. Nieco niejasna jest tabela 34, w której należałoby podać jednostkę obniżenia szybkości uwalniania – recenzent zorientował się, że podano chyba końcową ilość uwolnioną z plastra o szybszym uwalnianiu jako krotność końcowej ilości uwalnianej z plastra o wolniejszym uwalnianiu – należałoby to doprecyzować; wtedy tabela byłaby bardzo dobrą pomocą w interpretacji tych ciekawych wyników. W części dotyczącej wyników badania uwalniania wyraźnie widać kunszt Doktorantki, która systematycznie zebrała ważne dane wpływające na zachowanie się badanego przez nią układu farmaceutycznego – wyniki pozwalają ocenić wpływ dodatku plastyfikatorów w plastrach poliakrylanowych, wpływ grubości warstwy adhezyjnej SSA w plastrach elastomerowych, oraz wpływ zawartości API na przebieg uwalniania tych API. Godny podkreślenia jest fakt, że Autorka nie tylko przeprowadziła badania „swoich" plastrów, ale porównała przebiegi kinetyczne z wynikami opracowanymi dla plastrów dostępnych na rynku, dzięki czemu można porównać wyniki Jej prac z wynikami laboratoriów przemysłowych – dobrze to rokuje, jeśli chodzi o aspekty aplikacyjne ocenianej pracy. W przypadku rycin 68-75, oraz 79-81 zalecałbym ujednolicenie podpisów pod rycinami – szybkość uwalniania można zasadniczo podać w jednostkach odpowiednich dla określonego modelu kinetycznego, a ryciny prezentują po prostu przebieg uwalniania – można tu oczywiście wyróżnić

szybkość chwilową i przeciętną, jednak zakrzywienie linii łączących poszczególne punkty danych wskazuje na możliwość istnienia jakiejś ciekawej zależności kinetycznej – poza zmianą opisu na pewno warto by dokonać pewnych obliczeń kinetycznych, bowiem uzyskane przez Kandydatkę dane są bardzo wartościowe.

(h) Badania trwałości

Zestawienie wyników jest prawidłowe i pozwala na wyrobienie sobie opinii nt. stabilności badanych preparatów. Należy podkreślić bardzo korzystne, praktyczne podejście Kandydatki do badań, czego dowodzą m.in. zdjęcia mikroskopowe rozwarstwiających się plastrów po 11 miesiącach przechowywania, oraz niezwykle poglądowe ilustracje z badań spektroskopii Ramana, pozwalające ocenić umiejscowienie indometacyny w plastrach typu DiM – mapy rozmieszczenia.

Treść dyskusji i wniosków

Szczegółowa dyskusja przeprowadzona na 16 stronach pracy jest wzbogacona ryciną prezentującą koncepcję rozwoju plastra przeznaczonego do przezskórnego podawania substancji leczniczych. Kandydatka odniosła się do licznych publikacji naukowych, w większości angielskojęzycznych. Co ważne, poruszyła w pracy zagadnienia fizykochemiczne, podstawowe dla właściwej interpretacji procesów zachodzących w trakcie otrzymywania plastrów, oraz w trakcie symulowanej aplikacji, tzn. w biegu badań uwalniania. W dyskusji Autorka wzięła pod uwagę możliwość powstawania odpowiednich wiązań np. wodorowych, oraz wpływ substratów, w tym katalizatorów polimeryzacji na właściwości otrzymanych preparatów. Odniosła się do zagadnień metodologicznych, w tym do zaproponowanych przez Nią badań kompatybilności składników. Można powiedzieć, że rozwój produktu był bardzo racjonalny, a Kandydatka nie zdawała się na utarte ścieżki badawcze, ale postępowała systematycznie i zgodnie z kolejnymi uzyskanymi wynikami modyfikując składy w biegu bogatych badań preformulacyjnych. Autorka uzasadniła w części dyskusyjnej modyfikację temperatury uwalniania, oraz zastosowanie niefarmakopealnych metod uwalniania, wyjaśniła też dlaczego zastosowała modyfikacje buforu przeznaczonego do badań uwalniania API. Podjęła także ważne zagadnienia wpływu hydrofobowości i hydrofilowości zastosowanych substancji pomocniczych, aczkolwiek recenzentowi zabrakło tu interpretacji wspomaganej np. szerszym opisem lub ryciną, ale jest to jedynie uwaga redakcyjna. W przyszłości, przy publikacji badań, proponowałbym ponadto przeprowadzenie obliczeń kinetycznych pozwalających na dokładniejsze porównywania profili uwalniania, np. za pomocą modeli kinetycznych, albo za pomocą współczynników podobieństwa.

Kandydatka proponuje aż 7 wniosków, które są prawidłowo sformułowane, jednak warto by się pokusić o wyodrębnienie wniosków w kolejności ich wagi. Wniosek 4 wydaje się nieco zbyt ogólny – zdarza się, że zmiana jakiegoś parametru wpływa na zmianę innego parametru układu fizycznego, jednak wniosek powinien być informatywny i podawać jak taki parametr wpływa na stan układu. Wnioski doskonale podsumowują przeprowadzone prace badawcze i otwierają pole do dalszych badań aplikacyjnych zaproponowanych plastrów.

Podsumowanie

Reasumując, zgodnie z szeregiem konsekwentnych i systematycznych badań, przeprowadzonych na zróżnicowanych systemach farmaceutycznych, w zaprezentowanej pracy doktorskiej wykazano faktyczne możliwości wytworzenia plastrów do przezskórnego podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w szczególności zaś indometacyny i diklofenaku sodowego, poprzez zastosowanie polimerowych systemów transdermalnych typu „lek w warstwie adhezyjnej" oraz typu „lek w matrycy" z zastosowaniem polimerów silikonowych i poliakrylanów. Autorka

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl

zastosowała szeroką gamę metod, zarówno w etapie wstępnych badań technologicznych, jak i w etapie konstrukcji postaci leku. Wyniki, przygotowane i zinterpretowane przez Doktorantkę, ujawniły ważne różnice w oddziaływaniach szeregu substancji pomocniczych z substancjami leczniczymi, oraz z polimerami. Kandydatce udało się wyodrębnić systemy farmaceutyczne o właściwościach pozwalających na ich praktyczne zastosowanie, co jest godne pochwały. Interesującym wynikiem przeprowadzonych badań jest wykazanie istotnego, aczkolwiek zróżnicowanego jakościowo wpływu glikolu polioksyetylenowego 300, oraz glikolu propylenowego na zdolność pęcznienia i erozji wytworzonych przez Autorkę plastrów. Poza tym Autorka wykazała w swoim badaniu istotny wpływ podwyższonej temperatury na możliwość porównywania otrzymanych preparatów w zakresie ich dostępności farmaceutycznej. Należy wreszcie podkreślić, że żmudne badania wstępne zaowocowały doborem skutecznych układów polimerowych o korzystnych właściwościach uwalniania indometacyny i diklofenaku sodowego.

Na podstawie dostarczonej dokumentacji stwierdzam, że Pani mgr Barbara Mikolaszek zaangażowała się w pracę naukową na wysokim poziomie, skutecznie zaplanowała prace badawcze, wykonała liczne i właściwe dla obranego celu czynności eksperymentalne, dokonała rzeczowej analizy statystycznej, oraz interpretacji wyników. Wnioski są zgodne z wynikami prac badawczych i wartościowe dla bliskiego i dalszego otoczenia naukowego Kandydatki. Prezentacja badań jest prawidłowa, mają one wysoką wartość praktyczną, i w związku z tym nie wykluczam, że Kandydatka mogłaby być wyróżniona odpowiednią nagrodą. Niniejszą pracę doktorską oceniam wysoko. Dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie ważnych problemów naukowych postawionych przez Doktorantkę i dlatego przedkładam Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Pani mgr Barbary Mikolaszek do dalszych etapów przewodu doktorskiego, zgodnie z zapisami Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

dr hab. Witold Musiał, prof. nadzw.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII FIZYCZNEJ
kierownik
dr hab. Witold Musiał, prof. nadzw.

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl